

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

TRANSLATION

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

| | | |
|---|---|---|
| | | Date of mailing (day/month/year) |
| Applicant's or agent's file reference PCT-A0514-00 | | FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below |
| International application No. PCT/JP2005/004825 | International filing date (day/month/year) 17.03.2005 | Priority date (day/month/year) 24.03.2004 |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC | | |
| Applicant KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. | | |

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the international application
- Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

| | |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2005/004825

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- a sequence listing
 table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- in written format
 in computer readable form

c. time of filing/furnishing

- contained in the international application as filed.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

| |
|---|
| International application No. PCT/JP2005/004825 |
|---|

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application
 claims Nos. 11

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 11
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matter of claim 11 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.
- no international search report has been established for said claims Nos. 11
- the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
the written form has not been furnished
 does not comply with the standard
the computer readable form has not been furnished
 does not comply with the standard
- the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/JP2005/004825

| | | | |
|---|---|---------------|-----|
| Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | | |
| 1. Statement | | | |
| Novelty (N) | Claims | <u>1 - 10</u> | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | <u>1 - 10</u> | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | <u>1 - 10</u> | YES |
| | Claims | | NO |
| 2. Citations and explanations: | | | |
| <p>Document 1: JP, WO, 2003-024916, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 March, 2003 (27.03.03)</p> <p>Document 2: WO, 02-069906, A2 (CELL-EGY Pharmaceuticals, Inc.), 12 September, 2002 (12.09.02)</p> <p>Document 3: WO, 00-02846, A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 January, 2000 (20.01.00)</p> <p>Document 4: JP, 2001-288115, A (Yamanouchi Pharmaceutical, Co., Ltd.), 16 October, 2001 (16.10.01)</p> <p>Document 5: JP, 2003-55261, A (Pfizer Products Inc.), 26 February, 2003 (26.02.03)</p> <p>Document 6: JP, 2001-114679, A (Yamanouchi Pharmaceutical, Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01)</p> | | | |
| <p>Claims 1-10</p> <p>The subject matters of claims 1-10 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1-6 cited in the ISR.</p> <p>Document 1 describes an anti-(interstitial) cystitis drug in combination of an α-adrenoreceptor antagonist (prazosin, terazosin etc.) with a β-adrenoreceptor agonist (especially see paragraphs [0006], [0031], [0032], [0045] and [0046]). There is found no difference between the inventions described in document 1 and the subject matters of claims 1-10 in the diseases to be cured, taking the followings into consideration;</p> <p>(1) Paragraph [0006] in document 1 describes concretely frequent urination as the cystitis symptoms to be cured,</p> <p>(2) Paragraph [0023] in the specification of the application concerned also describes "for prevention or therapy of frequent urination or urinary incontinence accompanied by acute or chronic cystitis, chronic or acute prostatitis etc." and</p> <p>(3) It is a common general technical knowledge that relationship between cystitis and frequent urination or urinary incontinence is widely recognized.</p> <p>On the other hand, documents 2 and 3 describe that a phenoxyacetic acid derivative represented by the formula (I) is effective in stimulating a β-adrenoreceptor and is useful as a preventive or therapeutic agent for diseases such as frequent urination, urinary incontinence etc. Moreover document 2 (page 4, line 33 to page 5, line 9) suggests that the phenoxyacetic acid derivative is utilized together with an α-adrenoreceptor antagonist. Therefore, a person skilled in the art could have easily employed the phenoxyacetic acid derivative described in documents 2 and 3 as a β-adrenoreceptor antagonist in the invention described in document 1. The β-adrenoreceptor antagonist is an ingredient of a drug for urinary and reproductive organ diseases, e. g. cystitis etc., including frequent urination and urinary incontinence. Furthermore, documents 4-6 describe tamulosin, naphthopidil etc. as an α-adrenoreceptor antagonist that is useful as a therapeutic agent</p> | | | |

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/JP2005/004825

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

for diseases in the urinary and reproductive organs. So, in the invention described in document 1, a person skilled in the art could have adequately conceived of employing tamsulosin, naphthopidil etc. described in documents 4-6 as an α -adrenoreceptor antagonist. The α -adrenoreceptor antagonist is an ingredient of a drug for diseases in such urinary and reproductive organs such as cystitis etc.

In addition, the specification of the application concerned only discloses that tamsulosin chloride or sirodosin has the effect of lowering the bladder internal pressure and of extending the interval between urinations when it is selected as an α 1-adrenoreceptor blocking agent and is combined with a phenoxyacetic acid derivative represented by the formula (I). It cannot be ascertained whether another typical α 1-adrenoreceptor blocking agent has effects equal to the above or not when being selected. Moreover, given the descriptions in the specification of the application concerned, it cannot be also ascertained whether the effects of lowering the bladder internal pressure and of extending intervals between urinations attribute to a mere additive effect or a synergistic effect in combination of two ingredients. Accordingly, considering the inventions described in documents 1-6, the effects presented by the subject matters of claims 1-10 are not recognized to be unpredictable and particularly remarkable for a person skilled in the art.

特許協力条約

発行人 日本国特許庁（国際調査機関）

REC'D 28 APR 2005

WIPO PCT

代理人

キッセイ薬品工業株式会社 知的財産部
様

あて名

〒399-8710
日本国長野県松本市芳野19番48号

PCT
国際調査機関の見解書
(法施行規則第40条の2)
〔PCT規則43の2.1〕

発送日
(日.月.年)

26.4.2005

出願人又は代理人

の登録記号 PCT-A0514-00

今後の手続きについては、下記2を参照すること。

国際出願番号

PCT/JP2005/004825

国際出願日

(日.月.年) 17.03.2005

優先日

(日.月.年) 24.03.2004

国際特許分類 (IPC) Int.Cl.⁷ A61K31/137, 31/18, 31/505, 45/00, A61P13/00

出願人(氏名又は名称)

キッセイ薬品工業株式会社

1. この見解書は次の内容を含む。

- 第I欄 見解の基礎
- 第II欄 優先権
- 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
- 第IV欄 発明の単一性の欠如
- 第V欄 PCT規則43の2.1(a)(i)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- 第VI欄 ある種の引用文献
- 第VII欄 国際出願の不備
- 第VIII欄 国際出願に対する意見

2. 今後の手続き

国際予備審査の請求がされた場合は、出願人がこの国際調査機関とは異なる国際予備審査機関を選択し、かつ、その国際予備審査機関がPCT規66.1の2(b)の規定に基づいて国際調査機関の見解書を国際予備審査機関の見解書とみなさない旨を国際事務局に通知していた場合を除いて、この見解書は国際予備審査機関の最初の見解書とみなされる。

この見解書が上記のように国際予備審査機関の見解書とみなされる場合、様式PCT/ISA/220を送付した日から3月又は優先日から2ヶ月のうちいずれか遅く満了する期限が経過するまでに、出願人は国際予備審査機関に、適当な場合は補正書とともに、答弁書を提出することができる。

さらなる選択肢は、様式PCT/ISA/220を参照すること。

3. さらなる詳細は、様式PCT/ISA/220の備考を参照すること。

見解書を作成した日

06.04.2005

特許庁審査官（権限のある職員）

4C 9450

伊藤 幸司

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 見解の基礎

1. この見解書は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎として作成された。

この見解書は、_____語による翻訳文を基礎として作成した。
それは国際調査のために提出されたPCT規則12.3及び23.1(b)にいう翻訳文の言語である。

2. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に不可欠なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、
以下に基づき見解書を作成した。

a. タイプ 配列表

配列表に関するテーブル

b. フォーマット 表面

コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 出願時の国際出願に含まれる

この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

3. さらに、配列表又は配列表に関するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

4. 補足意見：

第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に問して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 11

理由：

この国際出願又は請求の範囲 11 _____ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 11 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条(4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 11 _____ について、国際調査報告が作成されていない。

スクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

提出されていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

所定の基準を満たしていない。

提出されていない。

所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式によるスクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

提出されていない。

所定の技術的な要件を満たしていない。

詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についてのPCT規則43の2.1(a)(i)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | |
|---------|------------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 1-10 | 有 |
| | 請求の範囲 | 無 |

| | | |
|-----------|------------|---|
| 進歩性 (I S) | 請求の範囲 | 有 |
| | 請求の範囲 1-10 | 無 |

| | | |
|-----------------|------------|---|
| 産業上の利用可能性 (I A) | 請求の範囲 1-10 | 有 |
| | 請求の範囲 | 無 |

2. 文献及び説明

文献1 : WO 2003/024916 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2003.03.27

文献2 : WO 02/069906 A2 (CELL-EGY PHARMACEUTICALS, INC.) 2002.09.12

文献3 : WO 00/02846 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2000.01.20

文献4 : JP 2001-288115 A (山之内製薬株式会社) 2001.10.16

文献5 : JP 2003-55261 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2003.02.26

文献6 : JP 2001-114679 A (山之内製薬株式会社) 2001.04.24

<請求の範囲 1-10 >

請求の範囲 1-10 に係る発明は、国際調査報告で引用された文献1-6より、進歩性を有しない。

文献1には、 α -アドレナリン受容体アンタゴニスト(プラゾシン、テラゾシン等)と β -アドレナリン受容体アゴニストとを組み合わせた(組織内)膀胱炎治療薬が記載されている(特に、第[06]段落、第[31]段落、第[32]段落、第[45]段落、第[46]段落)。また、同文献には、第[06]段落に、治療対象とする膀胱炎の症状として頻尿が具体的に挙げられていること、本願明細書第[0023]段落においても、「…慢性または急性膀胱炎、慢性または急性前立腺炎等に伴う頻尿や尿失禁の予防または治療に対して…」と記載されていること、及び膀胱炎と頻尿、尿失禁とに関連性があることは広く認識されていることが技術常識であることを勘案するに、文献1に記載された発明と請求の範囲 1-10 に係る発明とは治療対象疾患として何等相違するものとは認められない。

一方、文献2及び3には、それぞれ式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体が β -アドレナリン受容体刺激作用を有し、頻尿、尿失禁等の疾患の予防/治療に有用であることが記載されており、且つ文献2には、第4頁第33行—第5頁第9行に該フェノキシ酢酸誘導体を α 1-アドレナリン受容体アンタゴニストとともに併用することが示唆されているのであるから、文献1に記載された発明において、頻尿、尿失禁を含めた膀胱炎等泌尿生殖器疾患の治療薬の一成分である β -アドレナリン受容体アゴニストとして、文献2及び3に記載のフェノキシ酢酸誘導体を採用し採用してみるとは当業者が容易になし得ることである。また、文献4-6には、泌尿生殖器疾患治療に有用な α -アドレナリン受容体アンタゴニストとしてタムスロシン、ナフトピジ

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V.2 欄の続き

ル等が記載されているのであるから、文献1に記載された発明において、泌尿生殖器疾患の治療薬の一成分である α -アドレナリン受容体アンタゴニストとして文献4-6に記載のタムスロシン、ナフトピジル等を採用してみることは当業者が適宜想到し得ることである。

そして、本願明細書には、 α 1-アドレナリン受容体遮断薬として塩酸タムスロシン又はシロドシンを選択し、これらと式(I)で表されるフェノキシ酢酸誘導体とを組み合わせた場合に膀胱内圧低下作用、排尿間隔延長作用を有することが開示されているに過ぎず、他の代表的な α 1-アドレナリン受容体遮断薬を選択する場合にも同等の作用を有するのか確認することができない。また、本願明細書の記載からでは、かかる膀胱内圧低下作用、排尿間隔延長作用が、2成分を組み合わせたことによる単なる相加効果に過ぎないのか又は相乗効果に相当するものであるのかも確認することができない。してみれば、請求の範囲1-10に係る発明の効果が、文献1-6に記載された発明から当業者にとって予測困難な格別顕著なものであるとは認められない。